

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marta Perić

Obrada neplodnog para

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marta Perić

Obrada neplodnog para

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Dnevnoj bolnici za medicinski pomognutu oplodnju Klinike za ženske bolesti i porode KB Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Doroteje Pavan Jukić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

AFC	broj antralnih folikula (eng. antral follicle count)
AMH	anti-Müllerov hormon
AZF	azoospermija faktor
antiTG	protutijela na tiroglobulin
antiTPO	protutijela na tiroidnu peroksidazu
BMI	indeks tjelesne mase (eng. body mass index)
BTT	bazalna tjelesna temperatura
DHEAS	dehidroepiandrosteron sulfat
E1	estron
E2	estradiol
ft4	slobodni tiroksin (eng. free thyroxine)
FSH	folikulostimulirajući hormon
GnRH	gonadotropin oslobađajući hormon (eng. gonadotropin releasing hormone)
HIV	virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency viruse)
HSG	histerosalpingografija
HyCoSy	kontrastna histerosalpingosonografija (eng. hysterosalpingo contrast sonography)
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
ICSI	intracitoplazmatska injekcija spermija (eng. intracytoplasmic sperm injection)
IUI	intrauterina inseminacija
IVF	izvantjelesna oplodnja (eng. in vitro fertilisation)
KAH	kongenitalna adrenalna hiperplazija
LH	luteinizirajući hormon
MPO	medicinski pomognuta oplodnja
MR	magnetska rezonancija
OHSS	sindrom hiperstimulacije jajnika (eng. ovarian hyperstimulation syndrome)
PCOS	sindrom policističnih jajnika (eng. polycystic ovary syndrome)
PEG	polietilen glikol
PID	zdjelična upalna bolest (eng. pelvic inflammatory disease)
PRL	prolaktin

RNA	ribonukleinska kiselina (eng. ribonucleic acid)
SHBG	globulin koji veže spolne hormone (eng. sex hormone binding globulin)
SIS	sonohisterografija (eng. saline infusion sonohysterography)
T3	trijodtironin
T4	tiroksin
TESA	testikularna aspiracija spermija (eng. testicular sperm aspiration)
TRH	hormon koji oslobađa tireotropin (eng. thyrotropin-releasing hormone)
TSH	tiroidstimulirajući hormon
UZV	ultrazvuk

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. UZROCI NEPLODNOSTI	2
2.1. UZROCI NEPLODNOSTI ŽENA	2
2.2. UZROCI NEPLODNOSTI MUŠKARACA	3
2.3. NEPOTPUNO OBJAŠNJENA ILI NERAZJAŠNJENA NEPLODNOST.....	3
2.4. NEPLODNOST I STARENJE	4
3. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI.....	5
3.1. ANAMNEZA	5
3.2. FIZIKALNI PREGLED	7
3.3. UTVRĐIVANJE OVULACIJE	7
3.3.1. BAZALNA TJELESNA TEMPERATURA.....	8
3.3.2. PROGESTERON	8
3.3.3. OSTALE METODE UTVRĐIVANJA OVULACIJE	8
3.3.4. DALJNJA OBRADA POREMEĆAJA OVULACIJE	9
3.4. MJERENJE OVARIJSKE REZERVE.....	10
3.4.1. FSH	10
3.4.2. ESTROGENI	11
3.4.3. ANTI-MÜLLEROV HORMON.....	11
3.4.4. BROJ ANTRALNIH FOLIKULA	12
3.5. PROCJENA STANJA JAJOVODA.....	12
3.5.1. HISTEROSALPINGOGRAFIJA	13
3.5.2. KONTRASTNA HISTEROSALPINGOSONOGRAFIJA	14
3.5.3. LAPAROSKOPIJA.....	14
3.6. PROCJENA STANJA MATERNICE.....	15
3.6.1. ULTRAZVUK	16
3.6.2. HISTEROSKOPIJA.....	16
3.7. OBRADA MUŠKARCA.....	17
3.7.1. ANALIZA EJAKULATA	18
3.7.2. OSTALE PRETRAGE.....	19
4. LIJEČENJE NEPLODNOSTI.....	21

4.1. LIJEČENJE UZROKA.....	21
4.1.1. LIJEČENJE DISFUNKCIJE OVULACIJE	21
4.1.2 LIJEČENJE OŠTEĆENOG PUTA OPLODNJE	22
4.1.3. ETIOLOŠKO LIJEČENJE MUŠKE NEPLODNOSTI.....	22
4.2. METODE POMOGNUTE OPLODNJE	23
4.2.1. ZAKON O MEDICINSKI POMOGNUTOJ OPLODNJI.....	23
4.2.2. INTRAUTERINA INSEMINACIJA (IUI).....	23
4.2.3. IZVANTJELESNA OPLODNJA (IVF)	23
5. ZAKLJUČAK	25
6. ZAHVALE	26
7. POPIS LITERATURE	27
8. ŽIVOTOPIS	31

SAŽETAK

Obrada neplodnog para

Marta Perić

Neplodnost je stanje u kojem par reproduktivne dobi ne uspijeva zanijeti u toku godine dana uz redovne, nezaštićene spolne odnose. Nakon tog vremenskog perioda, trebalo bi započeti s obradom neplodnog para, a kod žena starijih od 35 godina s obradom bi trebalo početi nakon 6 mjeseci neuspješnog pokušavanja. Incidencija neplodnosti u populaciji je oko 15%. Uzroci neplodnosti su različiti, a mogu se podijeliti na ženske i muške uzroke te na idiopatsku neplodnost. Etiologija ženske neplodnosti može biti vezana uz poremećaje ovulacije i uz poremećaje na putu oplodnje, transporta i implantacije. Muški uzroci neplodnosti mogu se podijeliti na pregerminalne, germinalne i postgerminalne uzroke. U obradi neplodnog para valja se voditi principom postupnosti. Prvo treba provesti jednostavnije i neagresivne pretrage, a kasnije složenije i agresivnije. Osnova obrade su anamneza i fizikalni pregled, kod žena popraćeni ginekološkim pregledom s uzimanjem citološkog obriska. Nadalje, kod žena je potrebno dokazati ovulaciju. Neke od metoda koje se koriste za tu svrhu su trakice koje mjere koncentraciju LH u urinu, mjerenje bazalne tjelesne temperature, određivanje koncentracije progesterona u krvi te ultrazvučni pregled. Ako se utvrdi ovulatorna disfunkcija, potrebna je daljnja obrada kako bi se otkrio njen uzrok. Najčešći uzroci oligoovulacija su hormonalni te je zato potrebno izmjeriti koncentracije FSH, LH, E2, PRL, TSH i androgena u krvi. Ovarijska rezerva označava broj preostalih jajnih stanica žene, a moguće ju je procijeniti mjerenjem razina FSH i AMH u krvi te ultrazvučnim mjerenjem broja antralnih folikula. U obradi žene, potrebno je još procijeniti stanje jajovoda i maternice. Za to se koriste slikovne metode, HSG, HyCoSy, UZV, SIS, te endoskopske metode, laparoskopija i histeroskopija. Osnovna pretraga u obradi muške neplodnosti analiza je ejakulata, kojom se gleda broj, pokretljivost i izgled spermija. Prvi korak liječenja dijagnosticiranje je uzroka. Ukoliko se uzrok pronađe, liječenje je usmjereno njegovom rješavanju. Ukoliko se obradom ne utvrdi jasan uzrok neplodnosti ili jednostavnije metode liječenja neplodnosti ne daju rezultat, tada se koriste metode MPO-a koje uključuju IUI, IVF i ICSI. Svakom postupku MPO-a trebala bi prethoditi kvalitetna obrada jer odabir postupka liječenja i vrsta stimulacije, a samim time i uspješnost postupka, ovise o podacima prikupljenim obradom.

Ključne riječi: neplodnost, obrada, dijagnostika

SUMMARY

Management of infertile couple

Marta Perić

Infertility is defined as the failure to conceive after 12 months of regular unprotected intercourse. After this period of time, evaluation of infertility should begin, while in women older than 35 years, evaluation should begin after 6 months of an unsuccessful attempt. Incidence of infertility in the population is about 15%. The causes of infertility are various and can be divided into female and male causes and idiopathic infertility. Etiology of female infertility may be related to ovarian disorders and disorders related to fertilization, transport and implantation. Male causes of infertility can be divided into pregerminal, germinal and postgerminal causes. In the evaluation of the infertile couple, simple and non-invasive procedures should be done first. The basic evaluation includes a careful history and physical examination of both partners, in women accompanied by a gynecologic examination with cytological smear. Furthermore, ovulation is detected in women. Some of the methods used for this purpose are urinary LH kits, basal body temperature measurement, midluteal progesterone level and ultrasound examination. If ovulatory dysfunction is found, further processing is required to detect its cause. It is reasonable to undertake an endocrine evaluation which includes the determination of the levels of LH, FSH, TSH, E2, prolactin and androgens. The ovarian reserve describes the number of ovarian cells remaining and can be estimated by measuring the levels of FSH and AMH in the blood and by antral follicle count. Imaging methods, such as ultrasound, HSG, HyCoSy, and SIS are used to assess the condition of the fallopian tubes and the uterus. Also, endoscopic methods, laparoscopy and hysteroscopy can be used. Semen analysis is the cornerstone of male infertility evaluation. It provides information on the number, appearance and sperm mobility. The first step of treatment is to diagnose the cause. If the cause is found, the treatment is directed to its resolution. If the evaluation does not establish a clear cause of infertility or treatment does not produce results, then methods of assisted reproduction are used. They include IUI, IVF and ICSI. Quality evaluation should precede any assisted reproduction procedure because the choice of the treatment procedure and the type of procedure, and thus the success of the procedure, depend on the data collected by the evaluation.

Key words: infertility, evaluation, diagnostics

1. UVOD

Neploidnost je stanje u kojem par reproduktivne dobi ne uspijeva zanijeti u toku godine dana uz redovne, nezaštićene spolne odnose. U hrvatskom jeziku pojam neploidnost izjednačen je s pojmom sterilitet. Dijeli se na primarni sterilitet, koji označava par koji nikad nije ostvario trudnoću, i sekundarni sterilitet, u kojem postoji nemogućnost postizanja trudnoće nakon barem jedne prethodne trudnoće. Pojam inferilitet u anglosaksonskoj literaturi odgovara našem pojmu sterilitet dok u hrvatskom jeziku označava nemogućnost rađanja za život sposobna djeteta. (1)

Fekundabilnost je prosječna mogućnost zanošenja po ciklusu i za normalno plodan par iznosi oko 20%. U onih koji pokušavaju začeti, 50% će uspjeti u roku 3 mjeseca, 75% za 6 mjeseci, a 85% u roku jedne godine. (2) Po tome, 10 do 15% parova je neploidno. No, polovica njih će ostvariti trudnoću u drugoj godini pokušavanja bez ikakvog liječenja. Takvo stanje naziva se umanjena plodnost ili subfertilitet, a opisuje se kao stanje gdje trudnoća može nastupiti, ali nastupa nakon duljeg vremenskog razdoblja nego što je prosječno potrebno.

Prema definiciji, neploidnost je nemogućnost zanošenja nakon jedne godine pokušavanja. Nakon tog vremenskog perioda, trebalo bi započeti s obradom neploidnog para. No, u nekim situacijama s obradom bi trebalo krenuti i ranije, prvenstveno u žena starijih od 35 godina. (3) Također, ranija obrada preporuča se i kada je prisutan neki od sljedećih faktora: oligo/amenoreja, poznata opstrukcija jajovoda, teška endometrioza ili poznat loš nalaz muškarca.

Svjetska zdravstvena organizacija neploidnost je označila bolešću. Ta bolest ne pogađa samo pojedince već i društvo u cjelini jer produženje vrste specifičan je interes svake populacije. Svaki pojedinac ima pravo na zdravlje, što podrazumijeva i pravo na liječenje neploidnosti.

Sam je proces začeća kompleksan i da bi došlo do trudnoće potrebno je ostvariti nekoliko uvjeta. Muškarac mora proizvoditi adekvatan broj morfološki normalnih i pokretnih spermija te treba biti sposoban ejakulirati. Žena mora ovulirati te njezin reproduktivni sustav ne smije imati prepreke koje bi zaustavile sjeme. Spermiji moraju biti sposobni oploditi jajnu stanicu, a oplodena jajna stanica mora biti sposobna razvijati se. Nastali zametak mora se implantirati u pripremljen endometrij. (4) Poremećaj u bilo kojem dijelu ovog procesa rezultira neploidnošću.

2. UZROCI NEPLODNOSTI

Incidencija neplodnosti u populaciji je oko 15%. Incidencija pojedinih uzroka neplodnosti različita je u različitim populacijama te ju je teško utvrditi. Različiti izvori (1, 2, 3, 5) navode da su ženski uzroci neplodnosti češći, s udjelom od 45 do 58%. Problemi s ovulacijom čine 20-27% uzroka neplodnosti, a smetnje u transportu i implantaciji 15-25%. Ostali ženski uzroci čine oko 10% uzroka. Muški faktor uzrok je neplodnosti u 25-40% slučajeva, dok je uzrok nepoznat i nakon obrade u 7-30% slučajeva.

Tablica 1, Uzroci neplodnosti i njihova učestalost, prema Williams Gynecology. 3. izd (2016.), McGraw-Hill Education

Etiologija neplodnosti	Učestalost
Muška neplodnost	25%
Poremećaji ovulacije	27%
Tubarni/uterini faktori	22%
Ostalo	9%
Nepoznato	17%

2.1. UZROCI NEPLODNOSTI ŽENA

Uzroci ženske neplodnosti mogu se podijeliti na uzroke vezane uz disfunkciju ovulacije i na poremećaje na putu oplodnje, transporta i implantacije.

Ovulacija je oslobađanje jajne stanice iz jajnika koje se normalno događa svaki mjesec i nužan je preduvjet za oplodnju. Disfunkcije ovulacije stanja su u kojima do ovulacije kronično ne dolazi ili dolazi prerijetko. Javljaju se zbog širokog spektra uzroka koji mogu biti vezani uz poremećaj razvoja gonada (Turnerov sindrom), prijevremeno iscrpljivanje ovarijskih rezervi (prijevremena menopauza) i jatrogeno oštećenje jajnika (kemoterapija, kirurški zahvati). Nadalje, anovulacije mogu nastati zbog perifernih endokrinopatija (poremećaji štitnjače i nadbubrežne žlijezde, hormonski aktivni tumori, hiperprolaktinemija) i centralnih poremećaja (tumori, upale i drugi poremećaji u području hipotalamusa i hipofize). Također, gubitak tjelesne težine i poremećaji u hranjenju izazivaju poremećaje ovulacije. Najčešći uzrok anovulacija je PCOS, sindrom karakteriziran anovulacijama i hiperandrogenizmom. (1)

Osim ovulacije, preduvjet za oplodnju je i uredna struktura i funkcija puta oplodnje. Upala (PID) je najčešći uzrok smanjene prohodnosti jajovoda. Ostali tubarni i peritonealni

faktori koji smanjuju prohodnost puta oplodnje i uzrokuju neplodnost su prethodne izvanmaternične trudnoće, endometrioza i priraslice poslije različitih operativnih zahvata. Uterini faktori koji mogu otežati implantaciju i razvitak embrija su miomi, kongenitalne malformacije i intrauterine adhezije. Bitan je faktor i cervikalna sluz koja može biti neodgovarajuća i u kojoj se mogu nalaziti antispermalna antitijela. (6)

2.2. UZROCI NEPLODNOSTI MUŠKARACA

Muški uzroci neplodnosti mogu se podijeliti na pregerminalne, germinalne i postgerminalne uzroke.

Pregerminalni uzroci očituju se niskim razinama gonadotropina, a poremećaj se nalazi u središnjem živčanom sustavu. Germinalni se poremećaji očituju umanjeno broja i kakvoće sjemenih stanica, a uzrok im mogu biti kromosomske nepravilnosti, upala, autoimune bolesti i varikokela. Kod postgerminalnih poremećaja, smetnje se nalaze u transportu sjemena (erektilna disfunkcija, ejakulacijska disfunkcija) ili u kakvoći i količini sjemene tekućine. (1)

U oko pola slučajeva etiologija muške neplodnosti ostaje nerazjašnjena.

2.3. NEPOTPUNO OBJAŠNJENA ILI NERAZJAŠNJENA NEPLODNOST

U oko 10-17% parova obrada neplodnosti ne razjasni uzrok neplodnosti. (6) Kod žena je dokazana ovulacija, prohodnost jajovoda i uredan endometrij, a kod muškaraca fertilnost ejakulata. Također, dokazana je i penetracija spermija kroz cervikalnu sluz, a ipak ne dolazi do trudnoće. Takvu neplodnost nazivamo nerazjašnjenom. Mogući razlozi za to su defekti receptivnosti endometrija, slabo izraženi poremećaji endokrinog statusa, nejasne imunološke reakcije i okultni poremećaji funkcije spermija. Danas postoje studije koje pokušavaju objasniti razloge nerazjašnjene neplodnosti. Koristeći se metodom sekvencioniranja genoma otkrivene su promjene u RNA koje bi mogle objasniti neplodnost muškaraca čiji spermiji dosadašnjim pretragama izgledaju normalno (7). Takve metode nisu još u kliničkoj praksi, no mogle bi biti dio budućnosti istraživanja i liječenja neplodnosti.

2.4. NEPLODNOST I STARENJE

Socijalni čimbenici, poput sve veće usmjerenosti žena na obrazovanje i karijeru, rezultiraju time da sve veći broj parova odgađa prvu trudnoću i rađanje. Time se povećava prosječna dob prvorotkinja koja je u Hrvatskoj 1970. bila 22,8, a 2016. 28,8 godina. (8) Usporedno s time povećava se i broj žena koje pokušavaju zanijeti u doba kad im je plodnost smanjena. Iako se plodnost smanjuje s dobi i kod muškaraca i kod žena, kod žena je zabilježena veća povezanost pada plodnosti sa starenjem. Uzroci su višestruki, prije svega, važno je napomenuti prirodno propadanje jajnih stanica. Žene se rađaju s određenim brojem jajnih stanica, a najviše ih imaju prije rođenja, između 16. i 20. tjedna gestacije kada ih je 6 do 7 milijuna. Pri rođenju ih je 1 do 2 milijuna, a do puberteta ih preostaje 300,000 do 500,000. Folikularna artrezija ubrzava se s 37 godina kad ih ostaje 25,000. Također, s dobi se povećava i učestalost kromosomskih abnormalnosti i spontanijih pobačaja, kao i nekih bolesti koje loše utječu na plodnost, poput endometrioze, leiomioma i tubarnih bolesti. (9)

Dansko kohortno istraživanje (10) pokazalo je da je vrhunac fekundabilnosti žena koje već imaju djecu s 29-30 godina, a kod onih koje nemaju s 27-28 godina. Nakon toga, fekundabilnost linearno pada, i to strmije kod nulipara. Kod muškaraca efekt dobi je blaži, no također počinje pad fekundabilnosti u isto doba kao i kod žena. Kohortno istraživanje u SAD-u (11) pokazalo je da žene u dobi 40-45 godina imaju 60% manje šanse začeti u bilo kojem ciklusu od žena u dobi 21-25 godina.

Srednja dob pacijentica koje se podvrgavaju IVF-u je 36 godina. 64% žena u IVF ciklusima dobi je 30-39 godina, a 24% starije je od 40 godina. Stopa živorođene djece iz IVF ciklusa direktno je povezana s dobi majke. Kod žena mlađih od 35 godina je 40% i smanjuje se s dobi te je kod žena starijih od 44 godine 1%. (9)

Zbog svega navedenog današnje su preporuke da žene stare 35 godina i više krenu u obradu neplodnosti nakon 6 mjeseci neuspjelog pokušavanja.

3. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

U obradi neplodnog para valja se voditi principom postupnosti. Prvo treba provesti jednostavnije i neagresivne pretrage, a kasnije složenije i agresivnije. Osnova svake obrade su anamneza i fizikalni pregled te kod žena ginekološki pregled popraćen uzimanjem citološkog obriska. Nadalje, u žena se dokazuje prisutnost ovulacije i osnovno stanje oplodnog puta, dok se kod muškaraca prvo provodi analiza ejakulata, a potom po potrebi daljnje dijagnostičke pretrage. (1)

Tablica 2, Dijagnostički postupci u obradi bračne neplodnosti, prema Williams Gynecology. 3. izd (2016.), McGraw-Hill Education

Etijologija	Evaluacija
Disfunkcija ovulacije	LH trakice Rani folikularni FSH ± estradiol (ovarijska rezerva) ± AMH ± Serumska mjerenja (TSH, prolaktin, androgeni) ± Ultrazvuk jajnika (AFC)
Tubarna / zdjelična bolest	Histerosalpingografija Laparoskopija + kromopertubacija
Uterini faktor	Histerosalpingografija Transvaginalni UZV / SIS ± MR Histeroskopija ± laparoskopija
Muški faktori	Analiza ejakulata

3.1. ANAMNEZA

Kao i kod svakog drugog medicinskog stanja, anamneza i fizikalni pregled imaju ključnu ulogu u obradi neplodnosti. Prilikom uzimanja anamneze kod žene važno je saznati o bolestima u obitelji i bolestima koje žena ima ili ih je preboljela. Posebno se mogu tražiti simptomi koji upućuju na bolesti štitnjače, hiperprolaktinemiju ili PCOS. Anamnestički navodi o primljenoj kemoterapiji ili radioterapiji mogu upućivati na etiologiju neplodnosti. Prijašnji kirurški zahvati na području zdjelice mogu govoriti u prilog priraslicama koje ometaju začeće. (2)

Osobito je važna ginekološka anamneza koja uključuje sve o menstruaciji: vrijeme prve menstruacije, datum posljednje menstruacije, trajanje menstruacijskog ciklusa, njegova redovitost, jačina i trajanje krvarenja te bolnost menstruacije. Bolne i redovite menstruacije upućuju na ovulacijske cikluse, a neredovite menstruacije postavljaju sumnju na ovulacijsku disfunkciju. Podatak o bolnim menstruacijama i dispareuniji može upućivati na endometrioze. Potrebno je saznati broj prethodnih trudnoća i poroda, način dovršenja poroda te moguće komplikacije poroda. Bitan je podatak jesu li prethodne trudnoće bile ostvarene sa sadašnjim partnerom. Ispituje se i broj pobačaja, jesu li bili spontani ili namjerni, u kojem tjednu su se dogodili te jesu li postojale kakve komplikacije. Prethodni pobačaji ukazuju na mogućnost uterinog faktora neplodnosti. Važno je i saznati postoje li anamnestički podaci o ovarijskim cistama, endometriozi, leiomiomima, spolno prenosivim bolestima i PID-u. Također, važan je i podatak o prethodnim abnormalnim citološkim razmazima, posebno ako je rezultirao konizacijom koja može utjecati na kvalitetu cervikalne sluzi. Podatak o prijašnjim metodama kontracepcije može upućivati na vjerojatnost spolno prenosivih bolesti i njihovih posljedica. (12)

Kod muškaraca važno je saznati anamnestičke podatke o prethodno preboljelim bolestima poput kriptorhizma, torzije testisa ili traume testisa. Muškarci koji su imali nespuštene testise, osobito oba, manje su plodni od muškaraca koji nisu. Nadalje, bitni su i podaci o preboljelim infekcijama poput spolno prenosivih bolesti, urinarnih infekcija i mumpsa. Varikokela je bolest koja se također dovodi u vezu s neplodnošću te se ispituje i njezino moguće postojanje. Kao i kod žena, anamnestički podaci o kemoterapiji i radioterapiji značajni su jer su mogući uzrok neplodnosti. Bolesti poput hipertenzije, dijabetesa mellitusa i neuroloških poremećaja mogu dovesti do erektilne disfunkcije ili retrogradne ejakulacije. Neki lijekovi poput cimetidina, eritromicina, gentamicina i spironolaktona mogu negativno utjecati na produkciju spermija. Upotreba anaboličkih steroida smanjuje produkciju spermija. Podatak o erektilnoj disfunkciji može upućivati na manjak testosterona. Muškarca je potrebno ispitati i o mogućim prethodnim trudnoćama ostvarenim s drugim partnericama. I kod muškaraca i kod žena konzumacija alkohola i cigareta negativno utječe na plodnost. (2)

Naposljetku, bitan je podatak koliko dugo par pokušava zanijeti te ima li pri tome redovite spolne odnose. Redovitim spolnim odnosima smatraju se odnosi svaka dva do tri dana između menstruacijskih ciklusa. (12)

3.2. FIZIKALNI PREGLED

U fizikalnom pregledu žene pažnju treba obratiti na znakove poput akni, hirsutizma i alopecije. Oni upućuju na endokrine poremećaje, prvenstveno višak androgena. Visina i težina trebaju biti zabilježeni jer i previsok i prenizak BMI utječu na plodnost. Prilikom ginekološkog pregleda u speculima gleda se količina i izgled cervikalne sluzi koji mora odgovarati danu menstrualnog ciklusa. Bimanualnim pregledom moguće je palpirati promjene na maternici i jajnicima. Povećana maternica nepravilnog oblika upućuje na prisutnost mioma, a fiksirana maternica na moguće ožiljkavanje u zdjelici uzrokovano PID-om ili endometriozom. Na jajnicima je također moguće palpirati tumorske tvorbe. (2) Palpabilne mase u zdjelici neophodno je dalje obraditi. Također, potrebno je učiniti Papa test i briseve na gonoreju i klamidiju, koji, ako su pozitivni, mogu upućivati na tubarni uzrok neplodnosti. (12)

Kod pregleda muškog pacijenta treba tražiti znakove dovoljne produkcije muških spolnih hormona, kao što je aksilarna i pubična dlakavost. Ginekomastija može upućivati na Klinefelterov sindrom. Pregled spolovila uključuje pregled veličine i konzistencije testisa, palpaciju epididimisa i vas deferensa te pregled plexusa pampiniformisa zbog moguće prisutnosti varikokele. Uz to, palpira se i prostata. (13)

3.3. UTVRĐIVANJE OVULACIJE

Ovulacija je ključan događaj za ostvarivanje trudnoće. U prvoj fazi ciklusa (folikularnoj), gonadotropni hormoni, FSH i LH, potiču razvoj folikula. Zbog toga se u jajnicima proizvode estrogeni koji onda uzrokuju nagli porast LH koji uzrokuje ovulaciju. Druga faza ciklusa (luteinska) obilježena je stvaranjem progesterona iz žutog tijela koji održava moguću trudnoću. Luteinska faza obično traje 14 dana, dok je trajanje folikularne faze varijabilno. Većina ovulatornih ciklusa traje od 24 do 35 dana, a ovulacija se događa između 10. i 21. dana. U utvrđivanju ovulacije korisni su podaci o duljini ciklusa, budući da ciklusi normalne duljine sugeriraju na odvijanje ovulacije. (14)

Postoji nekoliko metoda kojima se može utvrditi postojanje ovulacije. Danas su dostupne u slobodnoj prodaji trakice koje mjere koncentraciju LH u urinu. One mogu zabilježiti porast koncentracije LH koji se događa jedan do dva dana prije ovulacije. Time se može predvidjeti ovulacija i tempirati odnosi na dane najveće plodnosti, a to su dan LH pika i dan nakon njega. (15)

3.3.1. BAZALNA TJELESNA TEMPERATURA

Mjerenje BTT jednostavna je i jeftina metoda kojom se može utvrditi ovulacija. Bazira se na porastu BTT uzrokovanom lučenjem progesterona iz žutog tijela. Temperatura mora biti mjerena oralno, ujutro odmah nakon buđenja i najmanje 6 sati sna te unesena u graf kojim se onda prati njezino kretanje. BTT raste za oko $0,5^{\circ}\text{C}$ jedan do četiri dana nakon ovulacije te ostaje takva sve do sljedeće menstruacije ili, u slučaju trudnoće, cijelu trudnoću. (16) Ovulacijski ciklusi obično su povezani s jasnim bifazičnim grafovima temperature, no kod nekih žena koje ovuliraju ne može se utvrditi jasan bifazičan uzorak. (15) Izostanak porasta BTT ili porast koji traje manje od 12 dana može upućivati na anovulacije, oligoovulacije ili defekte lutealne faze ciklusa. (17) Parovi koji pokušavaju zanijeti ovom metodom ne mogu predvidjeti ovulaciju jer se porast temperature događa tek poslije ovulacije. Iako ova metoda može biti korisna kao pomoćno sredstvo, zbog svoje male osjetljivosti ona se ne smatra metodom izbora za utvrđivanje ovulacije neplodnih žena. (15)

3.3.2. PROGESTERON

Mjerenje koncentracije serumskog progesterona jedan je od načina utvrđivanja ovulacije, a bazira se na očekivanom porastu razine progesterona nakon ovulacije. Mjerenje se vrši sredinom luteinske faze ciklusa, najbolje tjedan dana prije očekivane menstruacije. Koncentracija progesterona od 3 ng/mL povezana je s nedavnom ovulacijom. No, budući da se progesteron luči pulsatilno, nije moguće odrediti vrijednosti koje bi govorile u prilog dovoljne kvalitete žutog tijela. (15)

3.3.3. OSTALE METODE UTVRĐIVANJA OVULACIJE

Serijski transvaginalni UZV može dati indirektan dokaz ovulacije. Ovulacija se ne vidi, ali nakon praćenja rasta folikula on odjednom izgubi jasne granice, pojave se odjeci unutar žutog tijela i tekućina u Douglasovom prostoru, što sugerira odvijanje ovulacije. Zbog velikog troška pretrage i vremenskih zahtjeva, ova metoda se ne provodi rutinski. (15) No, UZV-om se mogu vidjeti promjene na jajnicima koje upućuju na PCOS, koji je jedan od najčešćih uzroka anovulacija. (2) Također, mogu se vidjeti ovarijske ciste koje imaju negativan utjecaj na pravilnost ovulacija. (12) UZV-om jajnika moguće je vizualizirati i ostale tvorbe koje imaju loš utjecaj na plodnost, poput endometrioma.

Biopsijom endometrija može se utvrditi je li endometrij pod utjecajem progesterona te odgovara li izgled endometrija fazi ciklusa. Ova pretraga je invazivna i bolna, a ne može

razlikovati plodne i neplodne žene te se ne bi trebala koristiti u rutinskoj obradi neplodnosti. (18)

3.3.4. DALJNJA OBRADA POREMEĆAJA OVULACIJE

Ukoliko se utvrdi poremećaj ovulacije, potrebno je provesti daljnje pretrage koje mogu ukazati na etiologiju poremećaja. Uzroci oligoovulacija najčešće su hormonalni te se stoga u obradi najčešće mjere hormoni FSH, LH, E2, prolaktin, TSH i androgeni (testosteron, DHEAS). (14)

Povišena razina LH, kao i povećan omjer LH/FSH, govore u prilog PCOS-u. No, jedna trećina pacijentica s PCOS-om ima normalnu razinu LH u krvi te se zato dijagnoza ne oslanja samo na ova mjerenja. (6) Tipičan nalaz kod PCOS-a povišena je razina testosterona i smanjena razina globulina koji veže spolne hormone (SHBG). Povišena razina testosterona javlja se i kod nekih tumora jajnika i KAH-a. PCOS je također povezan i s rezistencijom na inzulin i posljedičnom hiperinzulinemijom. (2)

Hormoni štitnjače (T3 i T4) utječu na reproduktivnu funkciju kroz interakciju sa ženskim spolnim hormonima. Tako veća produkcija TRH izaziva povećanu sekreciju prolaktina i mijenja pulsatilnu sekreciju GnRH. Također, povećana koncentracija hormona štitnjače povećava koncentraciju SHBG, što također utječe na koncentraciju androgena i estrogena. Prevalencija hipotireoze u žena u dobi od 20 do 40 godina je 2 do 4%. Najčešći je uzrok autoimuni tireoiditis. Hipotireoza može izazvati poremećaje ovulacije koji se očituju nepravilnim menstrualnim ciklusima. Normalna vrijednost TSH u krvi isključuje hipotireozu i hipertireozu. No, ukoliko je vrijednost TSH povećana, potrebno je izmjeriti razinu slobodnog T4 (fT4) u krvi. Ako je ta razina smanjena, postavlja se dijagnoza hipotireoze i provode se daljne pretrage da bi se pronašao uzrok. U tu svrhu određuju se protutijela prisutna u autoimunom tireoiditisu (antiTPO i antiTG). Kao i hipotireoza, i hipertireoza je povezana sa poremećajima ovulacije, oligomenorejom i amenorejom. Dijagnoza se postavlja na temelju povišene koncentracije fT4 i snižene razina TSH. U rijetkim slučajevima kada je uzrok hipertireoze povećano lučenje TSH, obje vrijednosti bit će povišene. (19) Subklinička hipotireoza stanje je u kojem vrijednost TSH je veća od gornje granice normale (5,0 mIU/L), a fT4 je normalan. Neka istraživanja govore u prilog tome da je subklinička hipotireoza češća u neplodnih žena nego u plodnih te je preporuka da se svim neplodnim ženama koje pokušavaju zanijeti izmjeri razina TSH te da im se, ukoliko je viši od gornje granice referentnih vrijednosti, uvede terapija. (20)

Prolaktin je peptidni hormon adenohipofize čija je glavna uloga proizvodnja mlijeka i dojenje. Normalna razina serumskog PRL u žene je do 30ng/ml (<400i.j./L). Povećana razina prolaktina u krvi može se naći u fiziološkim stanjima poput stresa, hranjenja i spolnog odnosa, a najčešći patološki uzrok hiperprolaktinemije je adenom hipofize. Također, neki lijekovi i hipotireoza mogu uzrokovati povišen PRL. Simptomi hiperprolaktinemije su amenoreja i galaktoreja, dok kod većih adenoma hipofize može doći do smetnji vida i glavobolja. (1) PRL se izlučuje pulsatilno i dnevno-noćnim ritmom. Krv za utvrđivanje razine PRL trebala bi biti izvađena venepunkcijom sa što manje stresa i minimalno jedan sat nakon buđenja ili hranjenja. (21) Serumska razina PRL veća od 150ng/ml upućuje na prisustvo prolaktinoma. No, bolesnici s prolaktinomom mogu imati i niže vrijednosti PRL. (6) Ako je koncentracija PRL blago povišena (između 30 i 150ng/ml), mjerenje bi trebalo ponoviti prije provođenja daljnje obrade poput MR-a. (21) Također, bitno je utvrditi je li nalaz povišen zbog makroprolaktinemije. Makroprolaktin je kompleks prolaktina i protutijela, velike molekularne težine (>100kDa) i male biološke aktivnosti, a u prosječnom čovjeku čini <1% ukupnog prolaktina. No, kod nekih ljudi njegova je koncentracija povišena što daje povišen ukupan PRL u krvi, no bez kliničkih simptoma. Da bi se isključio utjecaj makroprolaktina na nalaz, on se precipitira s PEG-om te se izmjeri PRL u ostatku seruma. (6)

3.4. MJERENJE OVARIJSKE REZERVE

Ovarijska rezerva označava broj preostalih jajnih stanica žene koji se kroz život stalno smanjuje. To smanjenje je ireverzibilno i ne odvija se kod svih žena jednakom brzinom. Smanjena ovarijska rezerva označava stanje žena koje ovuliraju, no njihova plodnost ili odgovor na stimulaciju jajnika je smanjen u odnosu na žene iste dobi. Postoje pretrage koje služe za procjenu ovarijske rezerve i mogu dobro procijeniti kvantitetu jajnih stanica, ali ne i njihovu kvalitetu. Za procjenu kvalitete jajnih stanica, dob je najvažniji prognostički faktor. (22)

3.4.1. FSH

Folikulostimulirajući hormon (FSH) hormon je koji se oslobađa iz adenohipofize i potiče rast folikula. (1) Mjerenje koncentracije FSH u krvi na početku folikularne faze ciklusa jednostavan je i osjetljiv pokazatelj ovarijske rezerve. Naime, ukoliko postoji dovoljna ovarijska rezerva tada je produkcija ovarijskih hormona (estradiola i inhibina B) na početku ciklusa dovoljna da bi održala koncentraciju FSH normalnom. Povećanje bazalne koncentracije

FSH označava da je produkcija ovarijskih hormona, a time i ovarijska rezerva, snižena. (2) Vrijednost veća od 10 mIU/mL označava značajan gubitak ovarijske rezerve te potrebu za bržim djelovanjem i intenzivnijim tretmanom. (2) No, ova pretraga ima nekoliko ograničenja. Prvo, koncentracija FSH pokazuje veliku varijabilnost unutar jednog ciklusa i između ciklusa. Zbog toga jedno mjerenje kod žena mlađih od 40 godina nema kliničku važnost i mjerenje treba biti ponovljeno. Nadalje, pokazalo se da povišen FSH jasno ukazuje na smanjenu ovarijsku rezervu (visoka pozitivna prediktivna vrijednost), ali normalan FSH ju ne isključuje (niska negativna prediktivna vrijednost). Zato se nalaz FSH uspoređuje s vrijednostima E2. Normalan nalaz FSH uz povišene vrijednosti E2 može upućivati na smanjenu ovarijsku rezervu budući da kod žena sa smanjenom ovarijskom rezervom povišen FSH na početku ciklusa može stimulirati jajnik na proizvodnju više E2 koji onda negativnom povratnom spregom može sniziti FSH i tako se FSH može činiti normalnim. Tako zajedničko mjerenje FSH i E2 može smanjiti količinu lažno negativnih testova. (22) Povišen FSH također je povezan s lošijim odgovorom na stimulaciju jajnika u postupcima MPO-a. Kod žena mlađih od 40 godina sa povišenim FSH smanjen je broj dobivenih oocita, no nema razlike u vjerojatnosti ostvarivanja trudnoće nakon postupka MPO-a. (23)

3.4.2. ESTROGENI

Estrogeni su hormoni koji nastaju u granulosa-stanicama jajnika. To su estron (E1) i mnogo jači estradiol (E2). (1) Koncentracija E2 u krvi mjeri se od 2. do 5. dana ciklusa. Sam nalaz povišene vrijednosti E2 ne ukazuje na smanjenu ovarijsku rezervu nego služi kao pomoćni nalaz za interpretaciju vrijednosti FSH. Te dvije vrijednosti trebaju biti analizirane zajedno. (15)

3.4.3. ANTI-MÜLLEROV HORMON

Anti-Müllerov hormon (AMH) je glikoprotein kojeg u žena proizvode granulosa stanice preantralnih i malih antralnih folikula. Smatra se da igra ulogu u regrutaciji dominantnih folikula. Njegova razina u krvi raste tijekom adolescencije i postiže vrhunac oko 25. godine života. Nakon toga serumska se razina AMH smanjuje i postaje nemjerljiva nekoliko godina prije menopauze. (22) Iako se smatralo da razina AMH minimalno varira kroz ciklus i da ga se može mjeriti bilo koji dan ciklusa, danas se ipak smatra da su te fluktuacije veće i preporuča se mjerenje uz druge spolne hormone početkom folikularne faze (3. dan ciklusa). (2)

Od svih testova ovarijske rezerve, AMH se smatra najranijim i najsenzitivnijim pokazateljem smanjenja rezerve. Njegova razina dobro korelira s brojem primordijalnih

folikula, pouzdano predviđa odgovor jajnika na stimulaciju u MPO-u i može predvidjeti vrijeme menopauze. Žene s PCOS-om imaju povišene razine AMH, dok žene koje upotrebljavaju oralne kontraceptive imaju snižene razine AMH, koje se vraćaju u normalu 2 do 3 mjeseca nakon prestanka korištenja. (22)

U usporedbi sa brojem antralnih folikula (AFC), AMH se pokazao kao bolji prediktor dobrog odgovora jajnika na terapiju gonadotropinima u postupcima MPO-a. (24) No, AMH je slab prediktor kvalitativnih ishoda IVF-a: implantacije, trudnoće i živorođenja. To se objašnjava time da za te ishode nije bitna samo rezerva jajnika, nego i drugi faktori poput kvalitete embrija, protokola stimulacije, tehnike transfera i receptivnosti endometrija. Veća je povezanost kod starijih žena, što se objašnjava time da kod njih veći broj jajnih stanica daje veću mogućnost da će neke od njih biti kvalitetne, dok kod mlađih žena, neovisno o broju jajnih stanica, velika je vjerojatnost da je većina njih dobre kvalitete. (25) Također, AMH je loš prediktor trudnoće u žena s PCOS-om, budući da je kod njih njegova razina povišena zbog povećanog broja malih preantralnih folikula. (6)

3.4.4. BROJ ANTRALNIH FOLIKULA

Broj antralnih folikula (AFC) mjeri se ultrazvučno početkom folikularne faze ciklusa (2.-5. dan ciklusa). Mjeri se broj folikula, veličine 2-10mm u najvećem promjeru, na oba jajnika. To je jednostavna i brza metoda procjene ovarijske rezerve. No, moguće je precjenjivanje broja antralnih folikula jer neki artreitični folikuli mogu biti iste veličine. Smanjen AFC povezan je s lošim odgovorom na stimulaciju jajnika, ali, kao ni druge metode procjene ovarijske rezerve, nije dobar prediktor za trudnoću. (22)

AFC u žena reproduktivne dobi obično je u rasponu 10 do 20. Broj manji od 10 predviđa slabi odgovor na gonadotropine. (2) Povišen AFC, kao i AMH, ima visoku prediktivnu vrijedost za one žene s povećanim rizikom za sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS), što je još jedan klinički značaj navedenih pretraga. (22)

3.5. PROCJENA STANJA JAJOVODA

Nakon ovulacije, jajna stanica ulazi u jajovod, gdje se najčešće odvija oplodnja. Prijašnje infekcije, operacije i endometrioza mogu ometati urednu funkciju jajovoda. Potpuna opstrukcija jajovoda sprječava oplodnju jer ne dolazi do susreta jajne stanice i spermija, dok djelomična opstrukcija može rezultirati ektopičnom trudnoćom jer do oplodnje može doći, no

zbog smetnje u transportu embrij se može implantirati u jajovodu. (14) Najčešći uzroci bolesti jajovoda su infekcije s *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*. Nakon jedne epizode PID-a, rizik za neplodnost je 12%, nakon dvije 23%, a nakon tri 54%. No, polovica pacijentica s oštećenjem jajovoda nema PID u anamnezi. (2)

Tehnike koje se danas koriste za procjenu stanja jajovoda su uglavnom neinvazivne, no, dijagnostička laparoskopija i dalje ima svoje mjesto u obradi pacijentica.

3.5.1. HISTEROSALPINGOGRAFIJA

Histerosalpingografija (HSG) radiološka je pretraga koja koristi vodotopljiv jodni kontrast apliciran kroz vrat maternice za vizualizaciju cerviksa, maternice i jajovoda. (1) Glavna indikacija za HSG obrada je neplodnosti, a kontraindikacije su trudnoća, upala, krvarenje i alergija na jod. Da bi se izbjegla mogućnost trudnoće, pretraga se provodi u prvom dijelu ciklusa, nakon menstruacije. Također, prvi dio ciklusa pogodniji je za izvođenje pretrage jer je tada endometrij tanji što omogućava bolje definiranje šupljine maternice. (3) Kateter se uvodi kroz endocerviks u maternicu. Potom se aplicira kontrast te se odmah dobivaju radiografske snimke koje prikazuju punjenje uterine šupljine i jajovoda kontrastom. Bol u zdjelici moguća je nuspojava ovog postupka, a posebno se opaža kod žena s opstrukcijom jajovoda. Značajna bol može dovesti do preranog prekidanja postupka ili vazovagalne reakcije. Nakon postupka je moguće i krvarenje, obično lagano i kratkotrajno. Od ozbiljnih nuspojava moguće su alergijske reakcije na jodna kontrastna sredstva, poput urtikarije, bronhospazma i laringalnog edema. (26) Antibiotička profilaksa u slučaju urednih jajovoda nije potrebna, no u slučaju dilatiranih jajovoda, zbog većeg rizika razvitka PID-a, preporučena je profilaksa doksiciklinom. (27)

Ova metoda ima senzitivnost 65% i specifičnost 83% prikazivanja opstrukcije jajovoda. Lažno pozitivan rezultat moguć je zbog spazma rogova maternice, što može dati sliku opstrukcije proksimalnog dijela jajovoda. Mnogo je rjeđi lažno negativan nalaz. HSG je dobar prediktor opstrukcije jajovoda, no nije pouzdan u otkrivanju peritubarnih adhezija. (2)

HSG ima i terapijski učinak – u žena s nerazjašnjenom subfertilnošću, provedba HSG-a tijekom obrade neplodnosti povećava vjerojatnost prirodnog postizanja trudnoće. (28) Smatra se da takav učinak HSG-a proizlazi iz ispiranja debrisa iz jajovoda. Nadalje, taj efekt je veći kada se koristi uljno kontrastno sredstvo umjesto vodenog. (29) No, danas se češće koriste vodena kontrastna sredstva jer ona omogućavaju bolju vizualizaciju i imaju manje komplikacija, poput boli zbog iritacije peritoneuma i nastanka granuloma. (3)

Jedan od najvećih rizika HSG-a izlaganje je ionizirajućem zračenju. 1 rad (10mGy) zračenja u dozi 1 rad/min ograničen na maksimalno 10 minuta označen je kao prikladno niska doza. On rezultira s dodatnih 5-25 potomaka s ozbiljnim genetskim nedostatkom na milijun novorođenčadi, što je označeno kao prihvatljiv rizik. Prema tome, smatra se da je izloženost žena zračenju tijekom HSG-a unutar granica sigurnosti. (26)

3.5.2. KONTRASTNA HISTEROSALPINGOSONOGRAMFIJA

Lumen jajovoda jako je uzak i nije ispunjen tekućinom te se ne može vizualizirati običnim ultrazvukom. Kontrastna histerosalpingosonografija (HyCoSy) ultrazvučna je metoda koja koristi kontrast za vizualizaciju lumena jajovoda. Metoda obuhvaća prvo bazičan pregled vaginalnim UZV-om, nakon čega slijedi umetanje katetera u maternicu te ispuštanje kontrastne tekućine koja se onda vidi kako prolazi jajovodima i izlazi u trbušnu šupljinu. Kontrastna tekućina sadrži mikromjehuriće plina i zato mora biti svježije pripremljena pred proceduru. Također, vidljivost takvog kontrasta traje kratko vrijeme. Nuspojave ove pretrage su slične onima HSG-a, bol, vazovagalna reakcija i infekcija. (30)

Istraživanja su pokazala da su nalazi HyCoSy-a usporedivi s nalazima HSG-a u procjeni prohodnosti jajovoda. Obje metode uspoređuju se s laparoskopijom kao metodom zlatnog standarda za procjenu prohodnosti jajovoda. Postupak HyCoSy-a usporediv je s tradicionalnim HSG-om i može se koristiti kao vremenski učinkovita, neinvazivna, jednostavna, dobro podnošljiva pretraga u početnoj procjeni subfertilnosti. (26) Svakako su prednosti HyCoSy-a nedostatak zračenja i mogućnosti alergijske reakcije na jodni kontrast. Kao nedostatak, navodi se da HyCoSy nema tako velik terapijski učinak poput HSG-a na odčepljivanje jajovoda i olakšano postizanje trudnoće. (31)

3.5.3. LAPAROSKOPIJA

Laparoskopija s kromopertubacijom smatra se metodom zlatnog standarda za ocjenu prohodnosti jajovoda. (26) Kromopertubacija je postupak kojim se boja aplicira kroz intrauterini kateter te se promatra izlazi li kroz fimbrije jajovoda. (2) Osim prohodnosti jajovoda, laparoskopijom se mogu vidjeti i različite patološke promjene maternice, jajovoda, jajnika, drugih zdjeličnih organa i peritoneuma poput endometrioze, cističnih i solidnih tumora. (1) Laparoskopija omogućava i direktan tretman tih promjena, kojim se može povećati šansa za trudnoću. (2)

Nedostaci laparoskopije su veliki trošak, moguće komplikacije i period oporavka. Komplikacije su moguće zbog anestezije, pneumoperitoneuma, lezije organa, krvarenja i infekcije. (1)

Danas je laparoskopija metoda višeg stupnja procjene neplodnosti koja dolazi na red nakon što su obavljene pretrage poput HSG-a i HyCoSy-a, i ne smatra dijelom rutinske obrade neplodnosti. Kada se iz anamneze i navedenih pretraga otkrije problem u jajovodima, laparoskopija može pomoći u daljnoj dijagnostici i terapiji. (26)

Također, laparoskopija je važan dijagnostički postupak u otkrivanju endometrioze koja je jedan od najčešćih uzroka neplodnosti. (1)

3.6. PROCJENA STANJA MATERNICE

Maternica, posebno endometrij, bitan je dio reproduktivnog sustava kao mjesto implantacije i fetalnog razvoja. Razne urođene anomalije maternice, poput septuma maternice, povezane su s neplodnošću. (14)

Lejomiomi maternice dijele se na submukozne, intramuralne i subserozne. Submukozni lejomiomi negativno utječu na plodnost te je dokazano da njihova histeroskopska ekscizija povećava vjerojatnost trudnoće te se preporučuje u liječenju. S druge strane, dokazano je da subserozni lejomiomi nemaju utjecaja na plodnost te ih ne treba operativno liječiti samo zbog neplodnosti. Utjecaj intramuralnih lejomioma na plodnost nije dovoljno razjašnjen, no smatra se da mogu negativno utjecati na plodnost, posebno ako su veliki. Zato se preporuča njihovo laparoskopsko odstranjivanje ukoliko su veći od 4 cm. Dokazano je i da unatoč tome što nakon operacije ostaje ožiljak na maternici, to ne utječe negativno na vjerojatnost postizanja trudnoće. (32)

Polipi endometrija mogu negativno utjecati na plodnost različitim mehanizmima, mehaničkim sprječavanjem transporta spermija i implantacije ili otpuštajući citokine koji smanjuju receptivnost endometrija. Istraživanja pokazuju da polipektomija djeluje pozitivno na vjerojatnost spontanog zanošenja. (33) Uklanjanje polipa koji se nalaze na spoju maternice i jajovoda ima najveći učinak na plodnost, budući da takvi polipi mehanički smetaju prolasku spermija. (34)

Ashermanov sindrom još je jedan od stečenih uterinih faktora neplodnosti. Označava intrauterine priraslice koje najčešće nastaju nakon kiretaže. Ukoliko su adhezije jedini patološki nalaz, prognoza za koncepciju nakon histeroskopske lize adhezija je dobra. (3)

Metode kojima se dobiva uvid u stanje maternice su UZV, SIS, histeroskopija i HSG.

HSG, ranije spomenut kao metoda procjene stanja jajovoda, služi i za evaluaciju maternice. Polipi, lejomomi i adhezije bit će prikazani kao intrauterini defekt punjenja. Lažno pozitivni rezultati mogući su zbog krvnih ugrušaka i čepova sluzi. (2) HSG ima relativno malu senzitivnost (50%) i pozitivnu prediktivnu vrijednost (30%) za dijagnostiku endometrijskih polipa i submukoznih mioma u asimptomatskih neplodnih žena. (35) No, HSG se i dalje smatra korisnim alatom za evaluaciju uterine šupljine. Njime se mogu vidjeti i anomalije uterusa, no ne može se dobro razlikovati septum uterusa i dvoroga maternica. U tu svrhu se u daljnjoj obradi koriste MR, 3D UZV ili laparoskopija. (2)

3.6.1. ULTRAZVUK

Transvaginalni ultrazvuk neinvazivna je i često inicijalna metoda procjene stanja maternice. Njime se mogu vidjeti anomalije maternice, miomi, polipi i adhezije. 3D ultrazvuk omogućuje prikaz u sve tri ravnine, što je posebno korisno u točnoj lokalizaciji tumora te u diferenciranju anomalija uterusa (12).

Nakon običnog UZV-a, može se provesti i sonohisterografija (SIS). Pretragu je najbolje provesti u prvoj fazi ciklusa, nakon menstrualnog krvarenja, jer u kasnijoj fazi ciklusa male nepravilnosti endometrija mogu nalikovati polipima. Također, tako nema rizika od moguće trudnoće, što je kontraindikacija za ovu pretragu. Kateterom se unosi sterilna fiziološka otopina koja onda djeluje kao kontrastno sredstvo te se intrauterine strukture bolje razaznaju na UZV-u. Prednost SIS-a u odnosu na UZV je veća specifičnost (100% naprema 70,6%). Prednosti SIS-a u odnosu na histeroskopiju su manja cijena, kraće vrijeme pretrage i manja bolnost. SIS ima visoku osjetljivost i specifičnost za otkrivanje endometralnih polipa i submukoznih mioma, te može utvrditi njihovu dubinu. (36)

3.6.2. HISTEROSKOPIJA

Histeroskopija je metoda direktne vizualizacije maternice i danas se smatra metodom zlatnog standarda za dijagnostiku i liječenje uterinih faktora neplodnosti. (37) No, zbog svoje invazivnosti i troška, ne koristi se kao rutinska metoda u dijagnostici, nego kao sljedeći korak

u obradi ukoliko se jednostavnijim metodama poput UZV-a ili HSG-a uoče uterine abnormalnosti. (12)

Pretraga se izvodi u folikularnoj fazi ciklusa (4.-11. dan), kada je endometrij najtanji. Pretraga se može izvoditi u operacijskoj sali, pod općom anestezijom, ali i ambulantno te tada ne zahtjeva anesteziju ni dilataciju cerviksa. Histeroskop se uvodi u maternicu, a aplikacijom fiziološke otopine uterina šupljina se rasteže te se time omogućava bolji prikaz. Kontraindikacije za ovu pretragu su trudnoća, upala u zdjelici, poznat karcinom maternice i intenzivno krvarenje. Histeroskopija može biti dijagnostička i terapijska. (37) Kao dijagnostička metoda u obradi neplodnosti koristi se za otkrivanje gotovo svih patoloških stanja u cervikalnom kanalu, uterinoj šupljini i unutarnjem ušću jajovoda. (12) U terapijskoj histeroskopiji kod obrade neplodnosti moguće je izvesti polipektomiju, miomektomiju malih submukoznih mioma, lizu sinehija i metroplastiku. Svaki dobiveni uzorak može se poslati na patohistološku analizu. Nuspojave ovog postupka uključuju vazovagalnu reakciju, perforaciju uterusa, krvarenje i komplikacije vezane uz anesteziju ukoliko se ona koristi. (37) Kod ambulantne histeroskopije, oporavak je brz i pacijentica može biti otpuštena kući par sati nakon zahvata. (12)

Histeroskopija se ne provodi rutinski svim pacijenticama koje kreću u postupke IVF-a budući da ne povećava plodnost. Iako su postojale teorije o tome da upalna reakcija poslije histeroskopije može poboljšati implantaciju, to nije dokazano. (38) Ako se drugim metodama (UZV, HSG) dokažu miomi, polipi ili priraslice, tada je histeroskopija indicirana jer njihovim uklanjanjem može se povećati plodnost. (32, 34)

3.7. OBRADA MUŠKARCA

Uzroci muške neplodnosti mogu se podijeliti na abnormalnosti u proizvodnji i funkciji spermija i na opstrukcije na putu ejakulacije. Testisi proizvode muške spolne stanice, spermije, i muške spolne hormone, poglavito testosteron. Za razliku od žena koje se rađaju s određenim brojem jajnih stanica koje kroz život propadaju, u testisima muškarca cijeli se život odvija spermatogeneza. Proces stvaranja spermija traje oko 3 mjeseca te stoga svi faktori koji su djelovali unazad 3 mjeseca utječu na sadašnje stanje ejakulata. Na spermatogenezu djeluju i gonadotropni hormoni, FSH i LH. FSH potiče proizvodnju i sazrijevanje spermija, a LH proizvodnju testosterona. Geni koji su uključeni u spermatogenezu uglavnom se nalaze na Y kromosomu, iako ih ima i na autosomnim kromosomima. (2)

Osnovna pretraga u procjeni muške plodnosti analiza je ejakulata.

3.7.1. ANALIZA EJAKULATA

Uzorak za analizu ejakulata (spermioqram) trebao bi biti prikupljen nakon 2 do 3 dana apstinencije i dostavljen u laboratorij najkasnije jedan sat nakon ejakulacije. Motilitet spermija smanjuje se nakon 2 sata od ejakulacije te bi zato ejakulat trebao biti obrađen što ranije moguće nakon ejakulacije. (3) Uzorak prvo prolazi proces likvefakcije koji traje 5 do 20 minuta, a označava razrjeđivanje ejakulata pod utjecajem enzima prostate. (2)

Tablica 3 prikazuje referentne vrijednosti nekih parametara ejakulata koji se analiziraju. Dobivene su kao 5. centile vrijednosti plodnih muškaraca. (39)

Tablica 3, Referentne vrijednosti karakteristika ejakulata, prema World Health Organization reference values for human semen characteristics (2010.)

Parametar	Vrijednost
Volumen sjemena (mL)	1,5
Ukupan broj spermija (milijun)	39
Koncentracija spermija (milijun/mL)	15
Ukupna pokretljivost spermija (%)	40
Progresivna pokretljivost (%)	32
Vitalnost (broj živih spermatozoida, %)	58
Morfologija spermija (normalan oblik, %)	4

Iako ukupan broj pokretnih spermija korelira s plodnošću, nalaz unutar referentnih vrijednosti ne garantira da je muškarac plodan, kao što ni nalaz ispod referentnih vrijednosti ne znači da muškarac ne može prirodnim putem ostvariti trudnoću. Nedostatak pozitivne prediktivne vrijednosti ovog testa proizlazi iz toga što on ne daje informaciju o funkciji spermija, koja je glavni uvjet za oplodnju. (2)

Volumen ejakulata

Hipospermija označava smanjen volumen ejakulata, a najčešće korištena granična vrijednost koja označava hipospermiju je 1mL. Aspermija označava stanje u kojemu muškarac ne

ejakulira. Oba stanja mogu biti uzrokovana opstrukcijom kanala, retrogradnom ejakulacijom ili neurološkim poremećajima poput ozlijede spinalne moždine i multiple skleroze. (40)

Koncentracija spermija

Azoospermija označava potpuni izostanak spermija u ejakulatu, a može biti uzrokovana opstrukcijom ili neopstruktivnim poremećajima poput Klinefelterovog sindroma i delecije Y kromosoma. Oligospermija opisuje broj spermija u ejakulatu manji od 15 milijuna u mililitru, a uzroci joj mogu biti razni – hormonalni, okolišni i genetski. (2)

Pokretljivost spermija

WHO klasificira pokretljivost spermija u tri kategorije – progresivno pokretne, neprogresivno pokretne i nepokretne. Progresivno pokretni spermiji kreću se po putanji, a neprogresivni na mjestu. Referentni postotak progresivno pokretnih je 32%, a ukupno pokretnih 40%. Smanjena pokretljivost spermija naziva se astenospermija. (40)

Morfologija spermija

Kruger je razvio sustav ocjenjivanja različitih morfoloških obilježja spermija i samo oni spermiji koji zadovoljavaju sve kriterije smatraju se morfološki urednima. Zato je referentni postotak morfološki urednih spermija u ejakulatu samo 4%. Povećan broj morfološki nepravilnih spermija naziva se teratozoospermija. (40)

Ostali nalazi u analizi ejakulata

Od fizikalnih značajki ejakulata promatra se boja, koja je normalno bijela, i viskoznost, koja ne bi trebala biti dulja od 2cm. Normalan pH ejakulata je alkaln, da bi zaštitio spermije od kiselosti vagine. Nalaz leukocita u ejakulatu, posebno veći od milijun u mililitru, upućuje na infekciju, posebno na kroničn prostatitis i epididimitis, koje je potrebno tretirati antibioticima. (40)

3.7.2. OSTALE PRETRAGE

Ukoliko je nalaz spermioograma loš, indicirane su dodatne pretrage kojima se može utvrditi etiologija neplodnosti. (14)

Endokrinološka obrada indicirana je kod muškaraca kod kojih je koncentracija spermija manja od 10 milijuna/mL, kod kojih je prisutna seksualna disfunkcija i kod onih kod kojih fizikalni nalaz upućuje na endokrinopatiju. Minimalna endokrinološka obrada uključuje jutarnji

testosteron i FSH. Niska razina testosterona (<300 ng/dL) zahtjeva ponovljeno testiranje (zbog pulsatilnog otpuštanja testosterona) te mjerenje razine LH i prolaktina. (6)

Ukoliko je nađen nalaz smanjenog volumena ejakulata (<1 mL) u daljnoj obradi moguće je učiniti postejakulacijsku analizu urina da bi se utvrdilo radi li se o retrogradnoj ejakulaciji. Ukoliko se u urinu nađu spermiji, to govori u prilog retrogradnoj ejakulaciji. (14)

Nalaz smanjenog volumena ejakulata uz snižen pH ejakulata i nedostatak fruktoze u ejakulatu govori o mogućnosti nedostatka sjemenih mjehurića ili opstrukciji sjemenovoda. Da bi se vizualizirala moguća opstrukcija koristi se transrektalni UZV kojim se mogu vidjeti proširenja sjemenovoda i sjemenih mjehurća. (6)

U slučaju teške oligospermije (<5 milijuna/mL), ako se daljnjom obradom ne utvrdi opstrukcija, sljedeći korak u obradi je genetičko testiranje (kariotipizacija). Njime se mogu dijagnosticirati genski uzroci neplodnosti poput Klinefeleterovog sindroma, balansiranih translokacija i mikrolelecija kromosoma Y. Delecije AZF regije dugog kraka Y kromosoma nađene su u 17% muškaraca s neopstruktivnom azospermijom ili teškom oligospermijom. Mikrolelecije se mogu nalaziti u različitim regijama te o njihovoj lokaciji ovisi prognoza. Muškarci s mikrolelecijama u regijama AZFa i AZFb imaju blizu 0% šanse da im se metodom TESA-e pronađe bar jedan spermij, dok oni s mutacijama u regiji AFZc imaju 75% vjerojatnost da proizvode dovoljno spermija koji se mogu dobiti TESA-om i koristiti u postupcima ICSI-a. (6)

4. LIJEČENJE NEPLODNOSTI

U odluci o planu liječenja, treba uzeti u obzir trajanje neplodnosti, dob para (posebice žene) te uzrok neplodnosti. Prvi korak dijagnosticiranje je uzroka, te, ukoliko se on pronađe, liječenje je usmjereno direktno rješavanju uzroka. Ukoliko se obradom ne utvrdi jasan uzrok neplodnosti ili jednostavnije metode liječenja neplodnosti ne daju rezultat, tada se koriste metode asistirane reprodukcije. (2)

4.1. LIJEČENJE UZROKA

4.1.1. LIJEČENJE DISFUNKCIJE OVULACIJE

Jedan od najjednostavnijih postupaka koji može pomoći nekim ženama regulacija je tjelesne težine. I premala i prevelika tjelesna težina povezane su s anovulacijom. Prevelika tjelesna težina povezana je s inzulinskom rezistencijom i disfunkcijom jajnika kod mnogih žena s PCOS-om. U slučaju moguće trudnoće, prekomjerna tjelesna težina povezana je s većim rizikom mogućih komplikacija u trudnoći, poput gestacijskog dijabetesa i preeklampsije. Zato je prvi korak liječenja pretilih pacijentica s PCOS-om gubitak tjelesne težine i tjelesna aktivnost. (2)

U žena kod kojih postoji nedostatna učestalost ovulacije, potrebno je inducirati ovulaciju. Ovulacija se može potaknuti djelujući na reproduksijsku osovinu ili, u slučaju drugih endokrinopatija, otklanjajući disfunkciju izvan reproduksijske osovine. Hiperprolaktinemija se liječi bromokriptinom, agonistom dopamina. Kirurško liječenje je opcija u slučaju makroadenoma rezistentnih na terapiju. Nadalje, i poremećaje rada štitnjače potrebno je detektirati i liječiti da bi se postigla ovulacija. (1)

Klomifen citrat lijek je prvog izbora za indukciju ovulacije zbog niske cijene, jednostavne primjene, niže stope višeplođnih trudnoća i niskog rizika za hiperstimulaciju. Klomifen citrat ima i agonistički i antagonistički učinak na estrogenske receptore. Antagonistički učinci prevladavaju, osim pri niskim koncentracijama estrogena. Time je smanjen negativni utjecaj estrogena na produkciju GnRH i posljedično tome gonadotropina. Rezultat je povećano lučenje gonadotropina koji stimuliraju rast folikula. Terapija započinje početkom ciklusa (3.-5. dan), a prije početka se savjetuje ultrazvučna obrada da bi se isključile rezidualne folikularne ciste jajnika. Uobičajena je doza 50-100mg tijekom 5 dana, a očekivana ovulacija trebala bi nastupiti 6 do 9 dana nakon prestanka uzimanja. Tijekom 5 ciklusa terapije zatrudni oko trećina žena s indikacijom za korištenje. Smatra se da ako terapija klomifenom u 6 ciklusa ne dovede do zanošenja, daljnje korištenje nema smisla. (1, 2)

4.1.2 LIJEČENJE OŠTEĆENOG PUTA OPLODNJE

Prije otkrića IVF-a, operativni zahvati na jajovodima bili su ključni za povratak plodnosti ženama s neprohodnim jajovodima. No, danas je uloga kirurgije jajovoda značajno smanjena zbog mogućnosti IVF-a. (14)

Proksimalno začepljenje jajovoda otkriveno HSG-om može se tretirati kateterizacijom pod fluoroskopijom. U slučaju neuspjeha, nekad su se radile operativne reanastomoze, no danas se najčešće ide na postupak IVF-a. (3) Distalno začepljenje jajovoda može se liječiti laparoskopskim postupcima salpingolize (uklanjanje priraslica oko jajovoda), fimbriolize (razdvajanje sljepljenih fimbrija) i salpingostomije (rekonstrukcije okludiranog ušća jajovoda). (1) No, danas se takve operacije sve rjeđe izvode jer su stope trudnoća nakon postupka IVF-a superiornije onima nakon operacija. (3)

U terapiji endometrioze medikamentozno liječenje nema značajan utjecaj na poboljšanje plodnosti. Zato se kod neplodnih pacijentica s endometriozom često odlučuje na operativno liječenje koje poboljšava plodnost. Nakon operacije u sljedećih 6 do 12 ciklusa pokušava se postići trudnoća prije odluke o prelasku na sljedeći korak u liječenju (IVF). Svaka sljedeća operacija može smanjiti ovarijsku rezervu te se zato individualno procjenjuje čini li operativni zahvat veću korist ili štetu na plodnost. (3)

U operativne zahvate koji mogu povećati plodnost spadaju i histeroskopsko uklanjanje polipa i submukoznih mioma maternice. (1)

4.1.3. ETIOLOŠKO LIJEČENJE MUŠKE NEPLODNOSTI

Uzroci muške neplodnosti koji se mogu etiološki liječiti su endokrini uzroci, upala i varikokela. Varikokela predstavlja obično ljevostranu dilataciju vena pampiniformnog plexusa i često je povezana s lošim morfološkim nalazom ejakulata. Liječi se operativnom ligacijom spermatične vene, no i dalje nema dovoljno dokaza da operacijsko zbrinjavanje varikokele poboljšava plodnost. (2)

4.2. METODE POMOGNUTE OPLODNJE

Metode pomognute oplodnje (MPO) metode su u kojima se kliničke i laboratorijske tehnologije koriste u svrhu postizanja trudnoće onda kada je direktno etiološko liječenje neplodnosti nemoguće ili neučinkovito. (2)

4.2.1. ZAKON O MEDICINSKI POMOGNUTOJ OPLODNJI

U Hrvatskoj je na snazi Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji iz 2012. godine kojim su uređena prava, obveze i odgovornosti svih sudionika postupaka MPO-a. Prema njemu postupkom kontrolirane hiperstimulacije može se dobiti i oploditi najviše 12 jajnih stanica, a dopušten je unos najviše 2 zametka (u posebnim slučajevima 3). Ostali zameci i neoplođene jajne stanice zamrzavaju se. Vrste postupaka koje se koriste su intrauterina inseminacija (IUI), izvantjelesna oplodnja (IVF), intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija (ICSI), zamrzavanje i odmrzavanje spolnih stanica, spolnih tkiva i zametaka, prijenos spolnih stanica ili zametaka u jajovod i preimplantacijska genetska dijagnostika. Pravo na postupke MPO-a na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) ima žena do navršene 42. godine. Liječenje postupcima MPO-a na teret HZZO-a obuhvaća 4 IUI-a i 6 IVF-a, uz obavezu da 2 budu u prirodnom ciklusu. (41)

4.2.2. INTRAUTERINA INSEMINACIJA (IUI)

IUI tehnika je pogodna za liječenje cervikalnih faktora, blagih muških faktora neplodnosti i nerazjašnjene neplodnosti. Može se provoditi sa i bez indukcije ovulacije. Prvo se ejakulat pripremi tako da u njemu ostanu samo pokretni spermiji. Nakon toga se, pomoću katetera, uzorak spermija unosi u maternicu blizu vremena očekivane ovulacije. Smatra se da je uspješnost ovog postupka oko 10% i veća je ukoliko se kombinira uz indukciju ovulacije. (2)

4.2.3. IZVANTJELESNA OPLODNJA (IVF)

IVF metoda je kojom se gamete spajaju izvan tijela. Sastoji se od nekoliko etapa. Prvo se medikamentozno inducira kontrolirana superovulacija. Humani gonadotropini najdjelotvornije su sredstvo za indukciju ovulacije. FSH i LH dobivaju se pročišćivanjem urina postmenopauzalnih žena ili rekombinantnom tehnologijom. Prije terapije učini se UZV da bi se isključile folikularne ciste. Terapija započinje 3. dan ciklusa, a učinak se prati UZV folikulometrijom i određivanjem koncentracije estradiola te se doze gonadotropina usklađuju s navedenim nalazima. Pri nalazu folikula ≥ 17 mm daje se hCG te se očekuje ovulacija 34 do 36 sati nakon injekcije. Neposredno prije ovulacije, jajne se stanice aspiriraju te se potom obrađuju

i pripremaju. Ejakulat se isti dan daje te prolazi postupak pripreme. Nakon toga dolazi do inseminacije, postupka ujedinenja jajne stanice i spermija u hranjivom mediju da bi došlo do oplodnje. U slučaju jako lošeg nalaza spermija, koristi se metoda intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI), u kojoj se jedan spermij izravno injicira u citoplazmu jajne stanice. Kroz period od nekoliko dana nakon oplodnje, prati se razvoj zametka, a 2. ili 3. dan nakon aspiracije najčešće se odvija prijenos zametka. Zbog insuficijencije žutog tijela u ovakvim postupcima, koristi se hormonska pripomoć žutom tijelu (progesteron). (1)

Najveća komplikacija kontrolirane superovulacije je hiperstimulacijski sindrom (OHSS) karakteriziran uvećanjem jajnika i povećanom propusnosti krvnih žila. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ascites, gastrointestinalne smetnje, oliguriju, hemokoncentraciju i tromboembolije. Nadalje, komplikacija indukcije ovulacije je i višeplovna trudnoća, budući da je ona povezana s većim rizikom mortaliteta i morbiditeta majke i djeteta. (2)

5. ZAKLJUČAK

Neploidnost je bolest koja ima veliki utjecaj ne samo na parove koje pogađa, nego i na društvo u cjelini. Uzroci neplodnosti su razni, često i nepoznati. Zbog toga je obrada neplodnosti opsežna, no uvijek treba biti vođena principom da se prvo rade jednostavne i neinvazivne pretrage, a kasnije kompleksnije i invazivnije. Također, bitno je voditi računa o vremenu i obradu započeti nakon godinu dana neuspjelih pokušaja zanošenja, a kod žena starijih od 35 godina nakon 6 mjeseci. Razlog tome je smanjenje plodnosti kroz vrijeme, posebice kod žena. Nadalje, ne smije se zaboraviti na psihološki aspekt neplodnosti jer suočavanje s dijagnozom neplodnosti parovima može biti vrlo teško. Parovima je potrebno pristupiti s razumijevanjem i empatijom. Cilj obrade neplodnosti je liječiti uzrok neplodnosti. No, budući da je uzrok često nemoguće tretirati ili je nepoznat, terapija se često nastavlja postupcima MPO-a. Svakom postupku MPO-a trebala bi prethoditi kvalitetna obrada jer odabir postupka liječenja i vrsta stimulacije, a samim time i uspješnost postupka, ovise o podacima prikupljenim obradom.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Doroteji Pavan Jukić na pristupačnosti, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima Vesni i Peri te sestri Petri na ljubavi i potpori tijekom cijelog života i prijateljima koji su učinili putovanje kroz studij ljepšim.

7. POPIS LITERATURE

1. Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Lijevak; 2001.
2. Hoffman BL.. Williams Gynecology. 3. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
3. Lobo RA., Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA. Comprehensive Gynecology. 7. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017.
4. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. 25. izd. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2016.
5. Shaw RW, Luesley D, Monga A. Gynaecology. 4. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2011.
6. Strauss III JF, Barbieri RL, Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2019.
7. Jodar M, Sendler E, Moskovtsev S i sur. Absence of sperm RNA elements correlates with idiopathic male infertility. Sci Transl Med. 2015;7(295):295-6.
8. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Žene i muškarci u Hrvatskoj 2018. dostupno na www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2018.pdf, pristupljeno 22. svibnja 2019.
9. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related Infertility. Obstet Gynecol Clin N Am. 2015;42:15–25.
10. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. Fertil Steril. 2013;99(7): 1958-1964.
11. Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Wise LA. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2017;217:667.e1-8.
12. Bauman R. Obrada i terapija neplodnosti. Medicina Fluminensis. 2009;45(4):300-312.
13. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers MB, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. 20. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017.

14. McLaren JF. Infertility Evaluation. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2012;39(4):453–463.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98:302–7.
16. Magowan BA, Owen P, Thomson A. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 4. izd. Elsevier;2019.
17. Fielding JR, Brown DL, Thurmond AS. *Gynecologic Imaging: Expert Radiology Series*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.
18. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS i sur. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82:1264-1272.
19. Luciano AA, Lanzone A, Goverde AJ. Management of female infertility from hormonal causes. *Int J Gynecol Obstet*. 2013;12:S9-S17.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2015;104(83):545-553.
21. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD i sur. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2006;65:265– 273.
22. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user’s guide. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):129-140.
23. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, Kashyap S, Rosenwaks Z. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2005;83(1):37–41.
24. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimullerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril*. 2015;103(4):923-930.

25. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;103(1):119-130.
26. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2171-2179.
27. Strelec M, Župić T, Sirovec A. Antibiotška profilaksa pri histeroskopiji, kiretaži, biopsiji endometrija i histerosalpingografiji. *Gynaecol Perinatol* 2010;19(1):32–36.
28. Dreyer K, van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC i sur. The therapeutic effect of hysterosalpingography in couples with unexplained subfertility: a post-hoc analysis of a prospective multi-centre cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(2):233-239.
29. Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, Goddijn M, Verhoeve HR, van Rooij IAJ i sur. Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. *N Engl J Med* 2017;376:2043-2052.
30. Killick SR. Ultrasound assessment of fertility. U: Allan PL, Baxter GM, Weston MJ, ur. *Clinical Ultrasound*. 3. izd. Elsevier Limited; 2011.
31. Maheux-Lacroix S, Bergeron C, Moore L, Bergeron ME, Lefebvre J, Grenier-Ouellette I i sur. Hysterosalpingosonography Is Not as Effective as Hysterosalpingography to Increase Chances of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(5):593–598.
32. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Cl Ob*. 2016;34:66-73
33. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril*. 2008;89(1):1-16
34. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril*. 2008;90(1):180-182.
35. Soares SR, Barbosa dos Reis MMB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*. 2000;73(2):406-411

36. Seshadri S, Khalil M, Osman A, Clough A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. The evolving role of saline infusion sonography (SIS) in infertility. *Eur J Obstet Gyn R B*. 2015;185:66–73.
37. Salazar CA, Isaacson KB. Office Operative Hysteroscopy: An Update. *J Minim Invas Gyn*. 2018;25(2):199-208.
38. Pellicer A, Galliano D. Hysteroscopy before IVF: can it improve outcomes? *Lancet*. 2016;387(10038):2578-2579.
39. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker G, Behre HM i sur. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231–245.
40. Niederberger CS. Male Infertility. U: Wein AJ, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 11. izd. Philadelphia: Elsevier; 2016.
41. Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji NN 86/12. Dostupno na <https://www.zakon.hr/z/248/Zakon-o-medicinski-pomognutoj-oplodnji>, pristupljeno 22. svibnja 2019.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 31. svibnja 1995. godine u Zadru, gdje sam završila Osnovnu školu Šimuna Kožičića Benje te opći smjer Gimnazije Franje Petrića. 2013. godine osvojila sam prvo mjesto na državnom Natjecanju iz biologije u kategoriji četvrtih razreda.

Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dvije godine bila sam demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2015./2016., kao najbolji student treće godine.

2017. sudjelovala sam na Erasmus plus projektu Share culture u Rumunjskoj.

Osam godina radim kao pomoćni košarkaški sudac, a od 2014. članica sam Udruge Zagrebačkih Košarkaških Sudaca.